FACULTE DE MEDECINE
PITIE-SALPETRIERE
UNIVERSITE PARIS VI

ANNEE 1973

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Christian DUCOURNAU
Né le 11 décembre 1945 à PARIS 20e

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE. . . . . .

LE MESOTHELIOME PLEURAL

A propos de trois cas

Président : M. DI MATTEO, Professeur

EDITIONS MEDICALES EM ET UNIVERSITAIRES
40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
PITIE-SALPETRIERE
UNIVERSITE PARIS VI

ANNEE 1973

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Christian DUCOURNAU
Né le 11 décembre 1945 à PARIS 20e

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE. . . . . .

LE MESOTHELIOME PLEURAL

A propos de trois cas

Président : M. DI MATTEO, Professeur

EDITIONS MEDICALES EM ET UNIVERSITAIRES
40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma Femme et ma Fille

A mes Parents,

A mes Frères et ma Soeur,

A mon Beau Frère et ma Belle Soeur,

A mes Amis.

A Monsieur le Professeur DI MATTEO

Professeur de Clinique Cardiologique à la Faculté
de Médecine de Paris,

qui nous a fait l'honneur de présider

cette Thèse.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549224_0026

A Monsieur le Docteur DEVAUX

pour l'enseignement et les conseils
qu'il nous a donné durant notre stage
interné.

A Monsieur le Docteur LUCIANI

pour tout ce que nous lui devons.

INTRODUCTION

Au cours de deux années passées à l'Hôpital de COULOMMIERS pour effectuer le stage interné terminant les études médicales, nous eûmes la chance de pouvoir pratiquer la médecine de deux façons différentes.

Du fait de relations très étroites avec les médecins généralistes, nous pouvions, en fin de stage, effectuer des remplacements dans les meilleures conditions possibles. Ce complément de notre enseignement universitaire et hospitalier me fit réviser certains jugements que je portais sur la médecine de ville. Des diagnostics qui semblent faciles à l'hôpital ne sont plus aisés en milieu rural par le manque d'examens complémentaires et leur coût. Cet aspect du problème ne devrait pas intervenir mais il rentre très souvent en ligne de compte. A l'opposé, il existe des diagnostics cliniques aisés mais qui s'avèrent être des pièges. Ce sont ces problèmes qui nous ont guidé dans le choix de notre thèse car nous y fûmes confrontés au cours de tous nos remplacements.

Ce fut donc au cours d'un de ceux-ci que fut hospitalisée une femme de 74 ans pour un épanchement pleural droit. Sortie de l'hôpital après quelques semaines, sans diagnostic certain, avec un traitement anti-tuberculeux, le médecin fut rappelé chez cette femme pour récidive de l'épanchement avec syndrome vertigineux. La nouvelle hospitalisation a permis de porter le diagnostic de MESOTHELIOME PLEURAL.

Cette dissociation entre une clinique évidente et un diagnostic étiologique longtemps incertain nous a intéressé car, nous destinant à la médecine générale, nous nous trouverons très certainement à nouveau face à ce problème.

Dans ce travail donc, nous avons cherché à savoir quelles sont les nouvelles acquisitions qui permettent de porter avec plus de facilité le diagnostic de MESOTHELIOME, de même que les circonstances qui orientent le généraliste vers ce diagnostic.

La première partie sera un rappel général sur les MESOTHELIOMES en mettant l'accent sur le rôle de l'asbestose et des séquelles pleurales et la mise en évidence de l'acide hyaluronique dans le liquide pleural.

Cette partie sera consacrée à l'étude :

- clinique,
- radiologique,
- biologique,
- anatomo-pathologique,

avec quelques mots sur l'évolution et les indications thérapeutiques proposées jusqu'à ce jour.

Dans la deuxième partie nous nous proposons d'exposer 3 observations de MESOTHELIOMES.

Nous tirerons enfin une conclusion en disant quelques mots sur les observations rapportées et les acquisitions récentes dans l'étude des MESOTHELIOMES.

oOo

PREMIERE PARTIE

NOTIONS GENERALES

Il est utile afin de mieux comprendre la classification des tumeurs pleurales de faire un bref rappel de l'histologie normale de la plèvre.

- En haut :
  . un mésothélium de recouvrement,
  . une couche sous mésothéliale avasculaire, sans système lymphatique,
limitée par un plan fibro-élastique.

- En dessous un tissu sous pleural, conjonctif, richement vascularisé.

EVEN et SORS à partir de la définition de la plèvre de Policard distinguent 3 sortes de tumeurs pleurales :

- CLASSIFICATION

1 - Tumeurs nées du tissu sous pleural :

Ce sont des tumeurs :

- localisées dans la gouttière costo-vertébrale,
- à croissance endo thoracique, vers le poumon,
- en général solitaires.

Ces tumeurs sont :

- soit bénignes : angiomes, fibromes ou tumeurs mixtes,

- soit malignes : sarcomes à différenciation mésenchymateuse, ou multiples,

Très exceptionnellement ces tumeurs peuvent être diffuses : les SCHWANNOMES.

2 - Tumeurs nées de la souche sous mésothéliale :

- elles sont appelées les fibromes pleuraux,

- ces tumeurs souvent volumineuses sont bénignes.

3 - Tumeurs nées du mésothélium :

Ce sont les mésothéliomes pleuraux, tumeurs primitives de la plèvre, qui nous intéressent ici. On peut distinguer :

a) - Les mésothéliomes diffus :

Ils sont macroscopiquement typiques, à tendance infiltrante, extensive. Ils peuvent intéresser les deux feuillets de la plèvre, mais avec une prédominance pour le feuillet pariétal. Leur couleur est le plus souvent blanchâtre; ils sont de consistance dure; mais des aspects différents peuvent exister au sein d'une même tumeur. La paroi thoracique, le péricarde, le myocarde, le diaphragme peuvent être envahis. Ils entraînent fréquemment la production d'un épanchement pleural plus ou moins important, revêtant tous les aspects macroscopiques, de consistance plus ou moins visqueuse.

b) - Les mésothéliomes localisés :

Bourgeonnant dans la cavité pleurale, de taille variable, à contours souvent polycycliques, de consistance ferme et qui a la coupe, se révèlent charnus avec un aspect kystique.

Ces tumeurs sont souvent multiples, en noyaux, séparées par des intervalles de plèvre normale.

- HISTORIQUE

Les premiers travaux sur les tumeurs de la plèvre remontent au siècle dernier, notamment ceux de VIDAL en 1852 et LEPINE en 1869.

ENGELBACH en 1891 parle d'"endothel carcinom" a propos des tumeurs de la plèvre en émettant l'hypothèse d'origine de cette tumeur à partir de l'endothélium de surface de la séreuse. En 1927, MAXIMOW donne le nom de mésothélium aux cellules de revêtement des séreuses coelomiques.

De nombreuses classifications des tumeurs de la plèvre furent proposées et en 1938, CORNIL-AUDIBERT, MONTEL et MOSINGER parlent d'unicité histogénique des tumeurs primitives de la plèvre, malgré leurs différences macroscopiques. En 1943 les travaux de STOUT et MURRAY viennent argumenter cette hypothèse en démontrant que malgré leur différenciation cellulaire, les cellules dérivent du mésothélium.

En 1960 SORS et EVEN proposent de classer les tumeurs de la région pleurale en 3 catégories, classification que nous avons reprise dans ce travail.

Dernièrement des facteurs étiologiques furent découverts :

- l'Asbestose (WAGNER, SELIKOFF, BASSET, DESBORDES, ARNAUD),
- les séquelles d'atteinte pleurale (HERTZUG, CHRETIEN).

Un nouveau pas décisif pour le diagnostic fut apporté sur le plan biologique par MEYER en 1940, par la mise en évidence de l'acide hyaluronique dans le liquide pleural des mésothéliomes avec épanchement et depuis par l'amélioration quant à la technique de l'identification et du dosage de ce mucopolysaccharide (HARRINGTON, TACQUET, HAVEZ).

LES MESOTHELIOMES PLEURAUX

Les tumeurs primitives de la plèvre sont rares. Pour EVENS et SORS leur proportion serait de l'ordre de 1 pour 100 cancers broncho-pulmonaires. Il semble que leur fréquence augmente du fait du perfectionnement des moyens de diagnostic. Ces tumeurs touchent plus particulièrement les hommes âgés de 60 à 70 ans; mais elles existent aussi chez les enfants.

ETIOLOGIE

Deux facteurs étiologiques se sont dégagés ces dernières années :

1 - L'ASBESTOSE

Cette hypothèse fut formulée pour la première fois par WHAL en 1953. Mais ce n'est qu'en 1960 que WAGNER, un auteur sud-africain, publie 33 observations de mésothéliomes, parmi lesquels il diagnostique simultanément 32 cas d'ASBESTOSE. Quelques années plus tard en 1964, il publie 120 autres observations où les deux affections coexistent. Depuis de nombreux travaux furent effectués; notamment ceux de SELIKOFF qui incrimine l'Asbestose dans la provocation du cancer des bronches, des mésothéliomes pleuraux et abdominaux.

Des statistiques sur la fréquence des mésothéliomes furent publiées, en particulier celles de SACONNET et COMBLETZ en 1943. Elles ont été faites sur 21.000 autopsies. Ils trouvèrent sur une population générale 0,09 pour mille de mésothéliomes. D'autres études statistiques sur des populations non

particulièrement exposées à l'amiante avoisinnèrent ce chiffre. Or SELIKOFF aux Etats-Unis, trouve pour une population générale un chiffre identique et pour une population exposée 1,3 pour cent. Ce rôle de l'asbestose a été repris récemment au Congrès International sur les pneumoconioses à Bucarest en 1971.

L'utilisation de plus en plus fréquente de l'amiante dans l'industrie a fait considérer ce produit comme un polluant atmosphérique. Des observations ont confirmé ce fait en montrant une augmentation considérable de la fréquence des cancers broncho-pulmonaires et pleuraux dans les populations exposées, par exemple au voisinage d'une usine d'amiante. Les mésothéliomes ont été recunnus par le Ministère du Travail Britannique comme maladie professionnelle lorsqu'il survenait comme complication innaparente de l'asbestose.

2 - L'autre facteur étiologique : reconnu ces dernières années, notamment par CHRETIEN, HERTZOG; sont les séquelles pleurales anciennes; particulièrement les pachypleurites post pleurétique; les séquelles de pneumothorax thérapeutique pour tuberculose aux dépens desquelles se développe 10 à 30 ans plus tard un mésothéliome diffus. On a pu incriminer aussi les traumatismes thoraciques (MOLINA).

oOo

ETUDE CLINIQUE

La période de début est le plus souvent insidieuse et de ce fait passe longtemps inaperçue. Ce n'est que lorsque la clinique devient parlante, principalement lors des épanchements pleuraux que l'enquête étiologique permettra de faire le diagnostic. Toutefois la symptômatologie fonctionnelle, longtemps latente va se compléter : trois signes essentiellement :

1 - LA DOULEUR

C'est un signe très fréquent. Elle peut revêtir toutes les formes : soit en coup de poignard à type de point de côté brutal, pouvant simuler une embolie pulmonaire ou un pneumothorax spontané; soit à type de névralgie intercostale ou phrénique. Elle est d'intensité variable, atroce ou minime, évoluant d'abord par crises espacées pour devenir subintrante .

2 - LA DYSPNEE

Très fréquente au cours des mésothéliomes. Elle peut être minime, à l'effort, mais aussi bien permanente, principalement dans les mésothéliomes avec épanchement pleural s'accompagnant ou non de cyanose, d'hippocratisme digital.

3 - LA TOUX

Elle est habituellement sèche, parfois quinteuse. Elle peut être au contraire productrice mais cette éventualité est rare. Elle réveille souvent la douleur.

- LES SIGNES PHYSIQUES

Ils permettent d'objectiver :

- un épanchement pleural par :

. une matité déclive,

. une abolition du murmure vésiculaire et des vibrations vocales.

La ponction pleurale ramènera un liquide souvent séro-fibrineux, parfois séro-hémorragique, quelquefois visqueux.

Les autres signes complètent le tableau :

. rigidité thoracique,

. cyanose,

. hippocratisme digital.

- une matité de base de type pleurétique mais à limite supérieure convexe. La ponction pleurale reste blanche et donne l'impression de pénétrer une coque dense.

- un pneumothorax spontané ou hémopneumothorax marqué par une douleur thoracique et une dyspnée aiguë.

- un syndrome de Pancoast et Tobias,

LES SIGNES GENERAUX

L'état général est le plus souvent bien conservé. Ce n'est que dans les derniers temps que l'on peut observer un amaigrissement. Il peut être plus ou moins rapide. Des poussées fébriles peuvent survenir au cours de l'évolution; témoins d'infections intercurrentes. La vitesse de sédimentation peut être très élevée mais bien souvent reste dans les limites subnormales.

En fait les éléments capitaux pour faire le diagnostic seront apportés par les examens complémentaires.

LES SIGNES RADIOLOGIQUES

Il est difficile de faire un diagnostic de tumeur pleurale sur des radiographies standard pulmonaires. Il est nécessaire très souvent de multiplier les incidences pour rencontrer ou confirmer des aspects évocateurs de tumeurs pleurales.

- Radiographies de face, profil, à pénétration normale puis à haut voltage;

- tomographie de face, éventuellement de profil et oblique,

- mêmes examens après évacuation d'un épanchement et création d'une pneumoséreuse.

Il existe deux grandes formes radiologiques.

a) - Les formes avec épanchements :

- Formes relativement rares :

Après évacuation du liquide pleural par ponction et création d'une pneumoséreuse, la plèvre est radiologiquement normale. Ce sont des formes qui sont très souvent prises pour une affection tuberculeuse avec cuti positive et liquide pleural séro fibrineux. Le traitement spécifique s'évère inopérant et une révision du diagnostic s'impose, entraînant une poursuite de l'enquête étiologique à savoir une biopsie pleurale.

- Formes végétantes :

Elles sont souvent diagnostiquées sur les clichés standard au dessus de l'épanchement. On les individualise avec une ponction évacuatrice et création d'une pneumoséreuse. Il s'agit d'une bande opaque de quelques millimètres à quelques centimètres d'épaisseur, bordant le poumon et intéressant la totalité ou un segment limité du bord externe du poumon. Cette opacité le plus souvent mamelonnaire polycyclique représente l'aspect quasi pathognomonique des mésothéliomes diffus.

b) - Les formes sans épanchements :

- La forme squirrheuse :

Forme sèche à type de pachypleurite, associée ou non à une rétraction médiastinale ou au contraire à un refoulement du côté opposé.

- Les formes végétantes :

Elles évoluent rapidement vers un épanchement pleural, pouvant être considérées de ce fait comme étant le début des formes liquidiennes.

- Les formes circonscrites :

Elles posent le problème de diagnostic le plus important. Les aspects radiologiques sont similaires d'avec ceux de néoplasie secondaire ou primitive. Les explorations complémentaires sont réduites et seule la biopsie pleurale avec aiguille d'Abrams ou une exploration chirurgicale apporteront le diagnostic.

- Les formes exceptionnelles :

Ce sont les formes débutant par un pneumothorax ou hémopneumothorax.

LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Devant une clinique pouvant être extrêment riche, les examens complémentaires courants apportent peu d'éléments pour faire le diagnostic. La numération formule sanguine est le plus souvent normale, montrant parfois une leucocytose trompeuse. La vitesse de sédimentation peut être élevée mais bien souvent elle reste dans les limites surnormales. Dernièrement de nouvelles acquisitions biologiques viennent enrichir les possibilités de diagnostic. En fait seule la biopsie pleurale permettra d'identifier le mésothéliome.

LA PONCTION PLEURALE

La ponction évacuatrice peut ramener un liquide aux caractéristiques très variables; il est d'abondance plus ou moins grande. Il peut revêtir toutes les formes macroscopiques : citrin, séro hémorragique; il peut être de consistance fluide ou au contraire épais, visqueux. Cette ponction peut donner des renseignements capitaux pour le diagnostic. Ils sont de deux ordres :

CYTOLOGIQUES :

L'étude anatomo pathologique du culot de centrifugation du liquide pleural permet quelquefois d'avoir une forte suspicion de diagnostic en identifiant des cellules histologiquement typiques de mésothéliome : il demande de la part de l'anatomo pathologiste une certaine expérience et un prélèvement global du liquide de l'épanchement.

BIOCHIMIQUE :

Tout d'abord il faut rappeler la valeur d'orientation d'un taux de glucose dans le liquide pleural supérieur à 1 g20 par litre ou un taux inférieur à 8 % de la fraction des alpha$_2$ globulines. Mais dernièrement un pas important a été fait par la mise en évidence de l'acide hyaluronique dans le liquide et tissu pleural. Il est bon de rappeler les étapes qui ont conduit aux méthodes actuelles d'identification.

C'est en 1940 que MEYER et CHAFFE décrivent pour la première fois la présence d'acide hyaluronique dans le liquide pleural d'un mésothéliome, attribuant le caractère visqueux de ce liquide à cette molécule. Le premier travail important est effectué par WAGNER en Afrique du Sud et complété par HARRINGTON. Par une réaction simple (formation d'un caillot mucineux sous l'action de l'acide acétique à 0,2 %). Ils recherchent systématiquement l'acide hyaluronique sur 207 liquides pleuraux prélevés au cours d'infections tuberculeuses et d'états néoplasiques. Sur 27 observations de mésothéliomes

confirmés à l'histologie, le test se révèle positif dans 6 observations qui étaient caractérisées par un épanchement visqueux.

En 1965, TACQUET, BISERTE, HAVEZ démontrent que l'acide hyaluronique n'est pas libre dans les épanchements pleuraux visqueux. Par action d'un agent réducteur, la viscosité du liquide s'abaisse rapidement, libérant aussi l'acide hyaluronique. Celui-ci peut être identifié par sa mobilité électrophorétique, son affinité tinctoriale pour le bleu de Toluédine et sa sensibilité à l'action de la hyaluronidase.

Cette méthode permet de rechercher l'acide hyaluronique dans les épanchements visqueux et non visqueux, mais elle laisse parfois le diagnostic incertain devant une faible trace de mucopolysaccharide à l'électrophorèse.

En 1967, THOMPSON propose un dosage de mucopolysaccharide précipité par l'éthanol en milieu acide.

Depuis 1967, HAVEZ, BOERSMA, DEGAND, RICHET reprennent la caractérisation et le dosage de l'acide hyaluronique dans 81 observations de pleurésies récidivantes, évoquant l'épanchement de caractère néoplasique mais dont l'étiologie restait généralement incertaine.

Tous les liquides sont examinés et soumis à une étude électrophorétique. La présence d'acide hyaluronique est confirmée par son identification et son dosage par chromatographie sur colonne d'Ecteola-Cellulose. Cette méthode est appliquée à la recherche de l'acide hyaluronique dans un fragment tissulaire de mésothéliome et de tumeur pleurale secondaire.

De cette étude à propos de 81 cas de pleurésies récidivantes, l'acide hyaluronique a été identifié 20 fois. Dans 13 cas le diagnostic de tumeur pleurale primitive est confirmé par l'étude histologique et les 7 autres cas concernent des suspicions cliniques et radiologiques de mésothéliomes. Dans ces travaux l'acide hyaluronique n'a pas été observé dans les liquides pleuraux

au cours de tumeurs pleurales secondaires et dans deux cas de biopsie tumorale. De plus il semble que la chimiothérapie vienne perturber ces résultats; il est préférable d'entreprendre ces examens avant toute prescription d'antimitotiques ou de les recommencer quelques temps après leur arrêt.

Cette étude confirme la spécificité de la méthode utilisée et permet d'isoler et de purifier l'acide hyaluronique à partir des liquides pleuraux. Les résultats soulignent l'intérêt qui s'attache à rechercher l'acide hyaluronique dans le liquide pleural avant la mise en oeuvre de toute polychimiothérapie. Ainsi la difficulté de diagnostic de tumeur primitive de la plèvre d'avec une localisation secondaire à une tumeur primitive génitale ou digestive et ce malgré les bilans entrepris,devrait s'amenuiser en s'attachant à rechercher l'acide hyaluronique dans le liquide pleural.

LA BIOPSIE PLEURALE

C'est elle qui permet de faire le diagnostic :

- Biopsie pleurale à l'aiguille d'Abrams : c'est une méthode simple qui donne un pourcentage de résultats positifs assez important . Il est souvent nécessaire de la répéter.

- Biopsie pleurale sous pleuroscopie : elle donne environ 80 % de résultats concordants.

- Biopsie chirurgicale : par thoracotomie qui permet de prélever un segment plus large et qui donne des résultats concordant à 100 % avec ceux de l'anatomopathologiste.

EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE

1 - Caractères macroscopiques :

Les formes les plus fréquentes sont les formes engainantes qui réalisent un épaississement pleural progressif en carapace, réalisant une pachy

pleurite mamelonnée. La tumeur peut souder les deux feuillets de la plèvre . Elle peut être délimitée par une coque, ou respecter la cavité pleurale. Le comportement de ces tumeurs est très variable .

Certaines restent limitées à la plèvre, ce sont ces tumeurs qui posent une indication thérapeutique chirurgicale.

D'autres envahissent les organes avoisinants : Poumons, péricarde, myocarde, diaphragme, ganglions pouvant donner des métastases à distance,

A côté des formes diffuses il existe des formes à noyaux dispersés. Ce sont bien souvent des diagnostics opératoires où chaque noyau est séparé par des intervalles de plèvre normale. Ce sont des tumeurs blanchâtres en général, de consistance ferme, kystiques à la coupe.

Il existe encore des formes rares à développement uniquement intra-pleurale, en "frai de grenouille" qui remplissent la cavité pleurale d'une masse gélatineuse impressionnante.

HISTOLOGIE

L'aspect histologique le plus typique mais aussi le plus rare est représenté par le mésothéliome purement cellulaire. Le pullulement se fait sur le mode épithélial. Les cellules gardent les caractères de cellules mésothéliales et il devient presque impossible de faire la part entre une cellule cylindro-cubique néoplasique, et une cellule mésothéliale hyperplasique. Elle peut être considérée comme la cellule fondamentale de base des mésothéliomes. C'est une cellule cylindro-cubique, reconnaissable à ses microvillosités, à son contenu glycogénique et microfilamenteux. Elle repose sur une basale toujours discontinue et d'épaisseur inégale.

A côté des formes où les cellules gardent les caractères de la cellule mésothéliale, il existe des formes, histologiquement plus fréquentes, qui

sont représentées par les mésothéliomes fibreux. Elles correspondent aux tumeurs engainantes macroscopiques. Elles sont moins caractéristiques. On y trouve des aspects cellulaires tout à fait différents avec des proliférations cellulaires extrêmement abondantes; sarcomatoïdes rendant difficile le diagnostic sur un petit fragment biopsique, entre un mésothéliome et une carcinomatose pleurale secondaire. La forme allongée des cellules mésothéliales néoplasiques, de variété fusiforme, le contenu osmiophile et leur ergastoplasme développé, ainsi que leur activité golgienne intense, confèrent à ces cellules un aspect très fibroblastoïde, accentué par la présence de collagène et de pré-collagène à leur contact, sans interposition de basale. Mais elles se différencient des cellules histologiquement similaires par la présence constante de microvillosités.

Il existe des cellules mésothéliales néoplasiques qui diffèrent des aspects précédents par leurs formes triangulaires, très aplaties et leur organisation intra cellulaire, mais là encore la présence de microvillosités permet de signer leur nature mésothéliale.

Malgré leurs différences morphologiques, les cellules conservent toujours le comportement qui est celui des cellules mésothéliales avec en particulier la tendance à former des groupements papillaires, des plages adénoïdes endo-épithéliales.

Ces variations traduisent la grande plasticité morphologique et peut être fonctionnelle de la cellule fondamentale de base qui paraît capable de synthèse de mucopolysaccharide.

HISTOGENESE

Devant le polymorphisme histologique des tumeurs primitives de la plèvre, l'histogénèse donne lieu à de nombreuses controverses qui ont fait refuser à certains les termes d'endothéliome, mésothéliomes, sarcomes, et qui reprenait la terminologie de CORNIL en baptisant ces formations sous le nom de pleuromes.

La prédominance soit fibro-conjonctive soit épithéliale de ces tumeurs a pu faire réfuter leur développement à partir du mésothélium. Les travaux de STOUT et MURRAY, basés sur les cultures de tissus où les éléments cellulaires retrouvent leur potentiel originel ont démontré que quelque soit leur différenciation apparente, toutes ces tumeurs dérivent des cellules mésothéliales. Ainsi l'opinion la plus communément admise fait des tumeurs primitives de la plèvre, des mésothéliomes dont la plasticité rend compte du polymorphisme aussi bien clinique, qu'histologique.

EVOLUTION et TRAITEMENT

L'évolution est en général rapide ne dépassant qu'exceptionnellement deux ans. L'épanchement pleural récidive de plus en plus rapidement, obligeant à des ponctions évacuatrices répétées, très éprouvantes pour le malade. Parfois la cavité pleurale se comble et les ponctions reviennent blanches et difficiles alors que l'opacité pseudo-pleurétique persiste ou même s'accentue. Un syndrome douloureux jusque là latent peut s'installer et devenir très pénible obligeant parfois à intervenir. L'état général reste longtemps bien conservé mais s'altère ensuite rapidement. L'affection évolue irrémédiablement vers la mort dans un tableau de cachexie ou par des complications diverses :

Extension à la plèvre opposée, envahissement du péricarde, du myocarde, du diaphragme, métastases viscérales plus rares,

Le traitement est décevant et bien souvent on est réduit à une thérapeutique symptomatique. On peut discuter :

. injection locale d'isotopes radioactifs (ou au chrome). Cette méthode est actuellement abandonnée.

. la chimiothérapie locale et générale; elle ralentit l'évolution et surtout diminue la fréquence des ponctions pleurales,

. le talcage local,

. la radiothérapie à champ multiple et tangentiels qui a pu dans certains cas, apporter un soulagement appréciable,

. l'intervention chirurgicale, thérapeutique étudiée par HUMBERT, HERTZOG, MERLIER. L'opération peut consister selon les cas en une pleurectomie, décortication pleurale, pleuro-pneumectomie complétée ou non par résection péricardique et hémi diaphragmatique. L'indication opératoire reste toujours palliative et peut être discutée dans certains cas :

- formes limitées d'un mésothéliome de petit volume,

- les cas où les douleurs sont violentes et la répétition de l'épanchement très fréquente. L'intervention peut ici rendre de réels services au malade en lui apportant "un meilleur confort terminal".

Le traitement donc reste décevant malgré les progrès chirurgicaux. Dans la majorité des cas il reste limité à des moyens palliatifs et à des thérapeutiques symptomatiques.

oOo

1ère OBSERVATION

Madame B... Jeanne, 71 ans, est adressée le 17.3.71 dans le service du Docteur DEVAUX pour un épanchement pleural de la base gauche.

- Histoire de la maladie :

Depuis une quinzaine de jours, apparition d'une dyspnée qui s'accroît progressivement sans température. Une légère toux sèche avec par intermittence une douleur sous mammaire gauche quand elle lève le bras ou qu'elle tousse.

- Antécédents :

1939 - grossesse et accouchement sans ennui.

1944 - fracture de la jambe gauche compliquée d'un ulcère de jambe.

1953 : ménopause.

1969 : gastrite; petite hernie hiatale

Depuis 1970 : léger syndrome dépressif.

- A l'arrivée :

- malade dyspnéique, pas de cyanose, pas d'hypocratisme digital,

- matité de la base gauche avec abolition du murmure vésiculaire et vibrations vocales objectivant un épanchement pleural gauche.

- pas de température,

- pas de signes d'insuffisance cardiaque, pas d'hépatomégalie.

- TA 14/8

- Pouls : 88

L'état général est bien conservé avec quelques troubles digestifs :

- météorisme abdominal,
- douleur de l'hypocondre droit,
- constipation,
- pas d'amaigrissement notable.

LA PONCTION PLEURALE

Ramène un liquide séro-fibrineux : Rivalta +

Albumine 42 g. pour 1000

- Cytologie :
  - . 10 % de pllynucléaires éosinophiles,
  - . 2 + de polynucléaires neutrophiles,
  - . 88 % de mononucléaires.

Une mise en culture concernant les germes banaux ainsi que sur milieu de Lowenstein sont mise en cours. Une inoculation au cobaye est effectuée.

La radio pulmonaire montre une importante condensation pariétale gauche faisant suspecter fortement une néo formation intra parenchymateuse de la base.

Les tomographies pratiquées dans un second temps ne mettront en évidence aucune image nouvelle.

Bilan biologique :

- Hémogramme normal,
- Vitesse de sédimentation : 47 à la 1ère heure
  88 à la 2e heure
  103 à la 24e heure

La cuti est positive.

- L'examen anatomo-pathologique :

du culot de centrifugation du liquide pleural, ne montre aucune anomalie cytologique mais la présence d'une cellule géante en un point. Le professeur Agrégé ROLAND conclut qu'il pourrait s'agir d'une inflammation spécifique notamment tuberculeuse.

- La bronchoscopie :

Effectuée par le Docteur BERGERON ne montre rien de spécial si ce n'est un raccourcissement de l'arbre bronchique gauche, aspect rencontré dans les épanchements.

- Une biopsie pleurale :

Est effectuée qui ramène un fragment de plèvre nettement épaissi par une sclérose collagène, infiltré d'éléments inflammatoires. Il n'y a pas de signes de malignité.

Le Docteur DEVAUX devant les premières investigations décide de mettre la malade à un traitement anti-tuberculeux à partir du 20 avril pendant 1 mois :

- streptomycine,
- Rimifon,
- Rifadine,
- Cortancyl : 50 mg.

A ce terme aucun changement de son état n'a pu être observé : nécessité de ponctions hebdomadaires de 800 cc à 1 litre de liquide.

Les analyses du liquide pleural effectuées après chaque ponction n'apportent rien de nouveau. Le traitement anti tuberculeux est arrêté.

L'enquête étiologique conduite parallèlement n'a pu permettre de retenir une cause pancréatique. La recherche d'une néoplasie profonde est entreprise : les bilans biologiques et radiologiques s'avèrent négatifs

et une laparotomie abdominale est décidée le 10.6.72 : elle n'a pu que constater l'intégrité macroscopique de l'estomac, pancréas, grèle, colon, foie. Cette recherche d'une néoplasie profonde était négative.

Au point de vue collagénose peu d'arguments.

Waaler Rose et latex : négatifs.

Gamma globulines 15 % , alpha 2 = 18 %

Les enquêtes urologiques n'ont donné aucun résultat.

Séro diagnostic de Wright : négatif.

Le Docteur DEVAUX décide d'adresser la malade dans le service du Professeur DECROIX le 21.6.71.

Transfert dans le service du Professeur Decroix : le diagnostic de mésothéliome pleural est posé par la biopsie pleurale effectuée au groupe hospitalier de la Pitié Salpétrière.

Cette biopsie concerne une prolifération de tubes à bordures épithéliales, endothéliforme, à contours sinueux, irrégulièrement distribuée dans un stroma abondant et fibreux. Les cellules en prolifération ne comportent que peu d'éléments irréguliers nucléaires. Il s'agit d'un mésothéliome pleural malin au potentiel évolutif peu faible.

La malade est mise à un traitement par polychimiothérapie et revient à l'hôpital de Coulommiers le 28.7.71.

L'état de la malade est bon. Elle présente durant son hospitalisation un moelena rapidement jugulé. Elle sort du service en août 1971.

En septembre 1971, un mois plus tard :

Nouvelle hospitalisation dans un tableau de dyspnée importante que rien de nouveau vient étayer au point de vue clinique.

La radiographie effectuée le 4 septembre 71 montre un important épanchement pleural axillaire gauche antérieur et basal. Opacités arrondies, multiples du poumon G et image de condensation de la lingula.

Elle sort quelques jours plus tard après une ponctinn évacuatrice.

Nouvelle hospitalisation début novembre 1971 :

- dyspnée croissante,
- altération de l'état général,
- vitesse de sédimentation : 110 - 1ère h ; 118 à la 2e, 122

Les radiographies montrent :

- Opacités parenchymateuses hétérogènes de type rétractile péri hilaire, gauche, avec présence d'une grosse image claire, polycyclique de type cavitaire située dans un plan antérieur sur les clichés de profil.

- Large opacité pleurale apico-axillaire base gauche avec hémicoupole surélevée,

- coeur dévié à gauche.

Une ponction est effectuée et injection locale de Kenacort, Degranol, Tifomycine.

Une corticothérapie par voie générale est entreprise mais très rapidement l'état de la malade décline et elle meurt le 2 décembre 1972.

oooo

2e OBSERVATION

Monsieur C... Joseph, agé de 40 ans est adressé par son médecin traitant dans le service du Docteur DEVAUX le 6.7.71 pour toux, dyspnée et épanchement pleural droit sans température.

- Antécédents :

- On ne note rien de particulier,

- Fume quelques cigarettes par jour,

- Pas de notion d'exposition à l'amiante.

- Histoire de la maladie :

Le malade depuis une dizaine de jours tousse, de plus en plus fréquemment, parfois de façon quinteuse. Cette toux est sèche, non productrice. Il signale quelques jours après le début de la toux, une crise de dyspnée aiguë avec apparition d'un point de côté droit : il n'y a pas de notion de température et l'état général est bon. Le médecin traitant pose le diagnostic d'épanchement pleural droit et demande l'hospitalisation.

- A l'entrée :

L'examen clinique objective l'épanchement pleural droit :

- le malade est dyspnéique, légèrement cyanosé, avec un hypocratisme digital.

- l'état général est bien conservé. Pas d'amaigrissement.

- pas de température : 37°2

- Pas de signe d'insuffisance cardiaque. TA : 13/8, pouls à 80 régulier.

L'examen retrouve un ganglion axillaire droit suspect.

La radiographie pulmonaire montre un épanchement pleural droit :

- opacité homogène de la base droite, remontant jusqu'à 2 cm au dessous du hile, bien limitée en haut,

- troubles ventilatoires para hilaires droits et condensation de la petite scissure,

- coeur refoulé à gauche.

La ponction pleurale, évacuatrice et exploratrice remène un liquide légèrement hémorragique.

L'analyse objective :

- albumine 34 g par 1000 ml

- Rivalta +

- de très nombreux éléments mononucléaires.

Les cultures concernant les germes banaux sont négatives. Une mise en culture sur milieu de Lowenstein est mise en cours.

- Bilan biologique :

NFS : GR = 5.500 000

GB : 15 000

60 % de PN

5 % de P. Eos.

1 % de P. Baso

31 % de lymphocytes

3 % de mononucléaires

Plaquettes 110 000

Vitesse de sédimentation : 2 à la 1ère h

6 à la 2e

51

B.W. négatif.

L'ECG montre un axe droit à 90 % avec une onde S importante jusqu'en V_6.

Une cuti-réaction puis une intra dermo réaction à 10 puis à 50 unités sont négatives.

Un séro diagnostic de Wright est négatif.

Le reste des examens est normal

Dans un premier temps une thérapeutique anti infectieuse est mise en route mais bientôt plusieurs éléments vont apporter une note péjorative au tableau :

1 - L'examen anatomo pathologique duculot de centrifugation du liquide pleural pratiqué par le Docteur ORCEL à l'hôpital St Antoine montre :

" des éléments inflammatoires polymorphes mélés à des hématies et d'innombrables cellules volumineuses. Certains proviennent du revêtement mésothélial. D'autres plus grosses ont un noyau souvent atypique et fortement nucléolé. A noter dans le protoplasme parfois une volumineuse vacuole !

Ces aspects sont pour lui très anormaux et suspects de malignité.

2 - Une Bronchoscopie est effectuée par le Docteur BERGERON. Elle montre un refoulement extrinséque postérieur de la bronche souche droite. Une biopsie pleurale est faite qui ne montre rien d'anormal.

3 - Une évolution clinique peu encourageante :

- récidive rapide de l'épanchement nécessitant plusieurs ponctions évacuatrices,

- épisode fébrile avec hémoculture négative.

Le Docteur DEVAUX s'oriente vers une maladie d'Hodgkin et envisage une biopsie du ganglion axillaire droit.

Mais l'état du malade s'aggrave avec installation brutale d'une douleur de l'hémithorax droite et d'une dyspnée intense. Le malade est transféré dans le service du Professeur HERTZOG au centre médico-chirurgical de Foch le 13 aout 1971

Dans le service parisien : le diagnostic de mésothéliome est affirmé par une biopsie pleurale.

Il s'agit d'une prolifération de tubes à bordure endothéliforme, dans un stroma abondant et fibreux, cellules fibroblastoïdes avec microvillosités. Il s'agit d'un mésothéliome pleural malin.

Se pose alors le problème thérapeutique.

Devant l'aggravation de jour en jour de l'état du malade, une intervention palliative, soit une décortication, soit une bronchopneumectomie n'a pu être envisagé. Le Professeur HERTZOG met en route une polychimiothérapie et un traitement antalgique.

Le 16 septembre 1971, le malade revient à l'hôpital de Coulommiers dans le service du Docteur LUCIANI.

Une corticothérapie, des ponctions pleurales répétées avec injection locale de Degrand, Tifomycine et Kenart retard amène une amélioration quant à la souffrance. Mais l'état du malade décline de jour en jour.

En octobre 1971 : pneumothorax droit nécessitant une exsufflation.

Le 20.11.71 : hémiplégie droite avec paralysie faciale droite.

Le malade meurt le 22.1.72

oooo

3e OBSERVATION

Madame P... Lucie 74 ans, est hospitalisée pour la première fois en juillet 1972 pour épanchement pleural droit important.

- Histoire de la maladie :

En juin 1971 : la malade attrape un "coup de froid" sous traitement son état s'améliore.

En mars 1972 : apparition d'une dyspnée avec une douleur progressive thoracique droite.

Devant l'accroissement de ces signes la malade consulte à nouveau son médecin qui demande une radio thoracique, épanchement pleural droit.

Dans les antécédents : rien de particulier, pas de contact avec l'amiante.

- Hospitalisation : début juillet 1972

Dans le service du Docteur LUCIANI ou une ponction pleurale ramène 2 litres de liquide :

. formule du liquide :
Rivalta +
Albumine 56 g pour 1000
11 % de polynucléaires,
89 % de mononucléaires.

A l'examen direct, et cultures : pas de germes,

Lowenstein : négatif,

Pas de cellules suspectes.

A la suite de la ponction, la radiographie thoracique objective un hydro-pneumothorax important.

Le bilan :

VS : 7 à la 1ère h,

26 à la 2e

82 à la 24 h,

Cuti négative.

Hémogramme :

GR : 5,400 000

GB : 6 800

66 % de PN

4% de P. éos.

29 % de Lympho

1 % de Mono.

Le reste des examens ne montre pas d'anomalies.

La malade sort du service le 28 juillet 1972 avec un traitement anti-tuberculeux :

- Streptomycine 1 g IM
- Rifadine : 2 cg
- Descambutol : 3 c
- Cortancyl : 5 mg : 3 c

Un cliché de contrôle du 19 juillet 1972 montrait la persistance de l'hydropneumothorax.

Le 28 aout 1972 : nouvelle hospitalisation pour récidive de l'épanchement pleural droit et apparition d'un syndrome vertigineux.

La malade avait reçu 23 grammes de Streptomycine et devant le manque d'amélioration et le syndrome vertigineux, le traitement anti-tuberculeux a été arrêté.

L'examen neurologique montre un syndrome cérébelleux fruste gauche.

avec un signe de garcin positif et un babinski gauche douteux. Il n'y a pas de vertige vrai.

Un examen ORL élimine des troubles vestibulaires.

Le docteur VERNANT confirme ces données et pense qu'un accident vasculaire est àl'origine de ces troubles. On demande un gamma encéphalogramme.

Une nouvelle ponction est effectuée. L'examen du liquide montre :

- Albumine 40 g pour 1000
- Rivalta +
- 22 % de polynucléaires
- 78 % de Mononucléaires
- toujours pas de germes.

LCR : normal à la PL

Test de Sion, Wright et Widal : négatif.

Le 28 septembre 1972 : la malade allègue :

a) - une douleur à la face postéro externe de la fesse et de la cuisse G. Une radio du rachis montre une spondylodiscite au niveau L_1 L_2 probablement responsable de cette douleur radiculaire.

b) - Un oedème légèrement chaud du membre inférieur droit avec peau luisante, accompagnée d'un léger décalage thermique. La malade est mise sous héparine et la fièvre revient à la normale.

Des explorations complémentaires n'apportent rien de nouveau.

- Coelioscopie : élimine toute origine ovarienne,
- Urographie intra veineuse : RAS
- Exploration isotopique thyroïdienne : normale,

- Cadre colique : angle G suspect

- Bronchoscopie : n'objective rien,

- Recherche de BK : négative.

Au total :

- épanchement pleural droit, abondant récidivant, à formule infectieuse avec pneumothorax spontanée ou iatrogène,

- troubles de l'équilibre d'origine vasculaire ou proliférative,

- thrombose veineuse du membre inférieur gauche.

Les diagnostics envisagés sont alors :

1 - la tuberculose :

La cuti et l'intra dermo sont négatives. Les Lowenstein n'ont pas poussé, l'évolution de cette pleurésie n'est pas tellement en faveur de cette étiologie.

2 - Un processus prolifératif local : la malade est adressée dans le service du Professeur THOMERET pour hydropneumothorax récidivant d'étiologie inconnue.

Dans le service du Professeur THOMERET :

- un drainage est mis en place le 18 décembre 1972, il ramène 2 litres de liquide.

- une biopsie pleurale est effectuée début décembre : elle intéresse une épaisse lame de pachypleurite non spécifique. Absence de prolifération cellulaire maligne.

Une intervention est décidée : le 18.12.72, une décortication est effectuée par les Docteurs GRENIER et REINMUND : "thoracotomie de la 6e côte. Evacuation de 200 cc de liquide séro fibrineux. La plèvre pariétale est entièrement recouverte de granulation dures que l'on prélève en plusieurs endroits".

L'examen histologique est pratiqué :

"Le poumon est entièrement collabé avec ses trois scissures libres. Il est recouvert dans sa totalité d'une mince couche assez souple, non tumorale qui empêche toute réexpansion. On décide de pratiquer une décortication qui s'avère laborieuse car l'ablation de la couenne viscérale ne s'accompagne d'aucune réexpansion pulmonaire. Pour obtenir celle-ci, il faut passer dans le plan sous pleural en réalisant une pleurectomie viscérale, ce qui entraîne une fuite aérienne assez importante. En fin d'intervention la réexpansion est à peu près satisfaisante, fermeture par 3 drains : 2 Minod, 1 Mathoy".

Le résultat de l'examen anatomopathologique pratiqué extemporané :

"L'aspect macroscopique est fortement évocateur d'une tumeur pleurale primitive engainante,

L'aspect histologique est également très en faveur de cette hypothèse; plèvre épaissie, fibreuse, recouverte d'un manteau presque uniforme de cellules tumorales facilement reconnaissables comme cellules mésothéliales. Cellules à cadre bien défini, à cytoplasme pâle, à noyau un peu effiloché, sans monstruosité nucléaire franche.

Conclusion : carcinome pleural diffuse, à forme de pachypleurite engainante : les aspects macroscopiques et histologiques sont en faveur d'un mésothéliome malin (Dr. Francois CARNOT)".

L'évolution ultérieure est rapide : l'état général s'altère, la dyspnée est intense, le syndrome vertigineux s'accroît. Les radios de contrôle montrent la persistance de l'épanchement.

Les drains donnent en moyenne 500 ml par jour.

Début janvier 73 :

- épisode diarrhéique de 5 jours,

- respiration courte, la malade a du mal à parler,

La malade meurt le 11 février 1973.

Une vérification nécropsique est faite par le professeur Agrégé P. RENAULT dont voici les conclusions :

- Vérifications macroscopiques :

- décortication incomplète du poumon droit pour mésothéliome pleural,

- persistance de plaques pleurales tumorales à droite,

- envahissement péri cardique et du diaphragme droit,

- pas de tumeur primitive retrouvée.

- Etude histologique :

- prolifération engainante de la plèvre droite, faisant évoquer un mésothéliome malin,

- d'autre part, foyer tumoral dans le lobe inférieur G évoquant un carcinome bronchio alvéolaire primitif,

- envahissement tumoral de quelques ganglions hilaires gauches et droits,

- pas de métastases, pas de tumeurs primitives retrouvées ailleurs.

oOo

CONCLUSION

A travers ces trois observations nous avons pu constater la difficulté du diagnostic de mésothéliome pleural. Il s'agissait de trois formes avec épanchement pleural. Les ponctions pleurales dans deux cas n'ont pu permettre de poser un diagnostic étiologique. Dans le troisième cas l'examen anatomo-pathologique du liquide pleural a mis en évidence une cellule géante orientant ainsi les recherches et la thérapeutique vers une tuberculose.

Les Biopsies pleurales pratiquées en service non spécialisé, n'ont pas permis de trancher malgré leur répétition. Or le seul élément de certitude s'avère être une biopsie pleurale positive (quant à l'aspect histologique) soit par trocard d'Abrams soit sous pleuroscopie.

C'est dire l'intérêt des différentes techniques biologiques nouvelles permettant d'orienter les enquêtes étiologiques dans les formes avec épanchement pleural lorsque celui-ci ne fait pas sa preuve. Il s'agit des méthodes qualitatives et quantitatives de mise en évidence de l'acide hyaluronique dans les liquides pleuraux. En effet d'après les travaux de Havez, Degamd, Boersma, Richet, il n'existe pas de mésothéliome pleural sans sécrétion de l'acide hyaluronique, de même qu'il ne peut exister d'acide hyaluronique dans le liquide ou tissu pleural sans mésothéliome. Il s'ensuit que devant un épanchement lorsque le contexte clinique n'est pas révélateur (tuberculose néoplasie connue), l'enquête biologique permettrait rapidement d'orienter les investigations sans les disperser.

D'autre part une meilleure connaissance des facteurs étiologiques que ce soit l'ASBESTOSE (Wagner, Selikoff, Basset, Desbordes, Armaud), ou les séquelles d'atteinte pleurale ancienne (Hertz og, Chrétien), peut orienter les recherches vers le diagnostic de mésothéliome.

Malgré les récentes acquisitions contribuant à un diagnostic plus aisé, et à une meilleure approche des mésothéliomes, il apparaît que sur le plan thérapeutique, les efforts poursuivis jusqu'à présent sont décevants. L'évolution extrêmement variable des tumeurs primitives de la plèvre ne permet pas de se faire une opinion sur les thérapeutiques médicales entreprises que ce soit la corticothérapie ou la chimiothérapie. Quant à la chirurgie, elle reste une chirurgie palliative. Elle est bénéfique dans la mesure où elle : met un terme évidemment provisoire, à un épanchement intarissable ou dans les formes douloureuses quand elle apporte un soulagement. On peut la discuter dans les mésothéliomes limites de petit volume. Les interventions à visée curative peuvent dans l'immédiat avoir des résultats tant sur la douleur que sur l'amélioration de l'état général, mais les résultats éloignés ne permettent pas de dire que l'évolution soit plus longue que l'évolution spontanée.

A côté de cette évolution peu encourageante sur le plan thérapeutique, retenons les éléments positifs apportés par les nouvelles acquisitions biologiques et étiologiques pour penser qu'elles contribueront à une plus grande fréquence du diagnostic de mésothéliome et de ce fait à des possibilités de progrès thérapeutiques plus grandes.

oOo

Vu le Président de Thèse

Pr. DI MATTEO

Vu le Doyen de la Faculté
Pitié-Salpétrière

Pr. CASTAIGNE

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- ADELBERGER (L.)

Elargissement des indications opératoires par un traitement associant les cystostatiques et la radiothérapie dans le traitement chirurgical du cancer bronchique.
Bronches : 1967 17, 239-46

- AIMES (A.)

Malades rares et syndromes rares ou peu connus.
Masson edit. 1950, 178-9

- AYRAUD (N.) et coll.

Etude cytologique des tumeurs mésothéliales
Bull. Cancer (Paris) 1968, 52, 92-110

- BALLAS (A.) et NYIEREDY (G.)

Le mésothéliome diffus de la plèvre.
Chirurgie 1962, 33, 3, 106-11

- BAUME (P.) et MONK (I.)

Localised mésotheliomo of the pleura.
Med. J. Australia 1961, 48-11, 19, 751-3

- BARIETY (M.) RULLIERE (R.) et RUFFINO (J.)

Les cancers de l'apex pulmonaire.
Gaz. Hop. 1965, 137/16, 759

- BARIETY (M.), DELARUE (J.) PAILLAS (J.) et RULLIERE (R.)

Les carcinomes bronchiques primitifs.
Masson edit. 1967, 478-9

- BASSET (G.)

Les mésothéliomes pleuraux
Cah. Coll. Med. Hop. Paris 1962

- BASSET (F.)

Corps dans la peau des malades décédés de mésothéliomes pleuraux diffus.
Poumon, Coeur, 1968, 24, 537

- BECKER (C.)

Mésothélioma in the roentgenology picture.
Radiol. Clin. (Bassel), 1964, 33, 6, 349-70

- BERGE (F.)

Cytology diagnosis of malignant pleural mesothelioma.
Acto Cytol. (Balt) 1965, 9, 207-12

- BERNE (AS.), et NEITZMAN (E.R.)

The roentgenology of pedonculated pleural tumors.
Amer. Journ. Roentgenol. 1962, 87, 892-5

- BIEHL (F.)

Contribution à l'étude des tumeurs primitives de la plèvre.
Thèse Nancy 1957

- BLANCHON (P.) et coll.

Les mésothéliomes.
Semaine Med. 1960, 5-6, 119-21

- BLOCH (M.)

Le syndrome de Pancoast tobias tel que le voit le rhumatologue.
Thèse Paris 1962

- BLOUNT Jr. (H.C.)

Localised mesothelioma of the pleura

- BOUVIER (L.M.) et coll.

Diagnostic anatomo-clinique des mésothéliomes pleuraux.
Journ. Franc. Med. Chir. Thor. 1970,24, 1,87-97

- BROCARD (H.) et coll.

Traitement par polychimiothérapie des tumeurs bronchiques
Bull. Soc. Med. Hop. Paris 1967, 118, 139-56

- BROCARD (H.) et coll.

Action de la phytohémomaglutinine
Bull. Soc. Med. Hop. Paris 1967, 118, 157-77

- BUT (W.P.)

Mésothélioma of the pleura.
Journ. Canad. Ass. Radiol. 1962, 13, 40-9

- CAFFREY (P.R.) et LUCIDO (J.L.)

Les aspects cliniques et anatomo pathologiques des mésothéliomes pleuraux.
Surgery, 1961, 49, 5, 690-5

- CASTELAIN (G.) et coll.

Cytodiagnostic des mésothéliomes pleuraux
La Presse Médicale 1969, 77, 197

- CHENE (P.)

Les tumeurs primitives localisées de la plèvre.
Schweiz. Med. Wschr. 1961, 91, 42, 1260-5

- CHRETIEN (J.) et coll.

Données étiologiques concernant 15 observations de mésothéliomes malins de la plèvre.
Jour. Franç. Med. Thor. 1968, 22, 4, 383-407

- CHRETIEN (J.) et coll.

Données étiologiques de 15 mésothéliomes
Poumon Coeur, 1968, 24, 549-57

- CHRETIEN (J.) et coll.

Ponction biopsie de la plèvre pariétale.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 1967, 118, 1143-54

- SCHOFFEL (C.) et CHRETIEN (J.)

65 ponctions biopsies
Jour. Franç. Med. Chir. Thor. 1960, 2, 201

- SCHOFFEL (C.) et FABRE (C.)

Ponction biopsie de la plèvre
Rev. Prat. 1865, 15, 585

- CLAY (A.) et coll.

A propos du diagnostic de tumeur primitive de la plèvre.
Lille Med. 1961, 6, 372-81

- COUTURIER-TURPIN (M.L.)

Les mésothéliomes de l'enfant.
Thèse Paris 1963

- CRACIUM (E.)

Mésothélioma of seous membrames
Acta Un. Int. Cancer, 1960, 16, 335-7

- DELAGE (J.) et coll.

Les tumeurs pleurales primitives à propos de 5 observations.
Poumon, Coeur, 1968, 24, 505-19

- DELAGE (J.) et coll.

Les tumeurs pleurales primitives malignes.
Ann. Chir. Thor. Card. 1962, 5, 1687

- DELOBEL

13 observations de mésothéliomes malins de la plèvre.
Thèse Paris 1968

- DESBORDES (J.) et coll.

Mésothéliome pleural et asbestose
Poumon Coeur 1968, 24, 607-23

- DESBORDES (M.M.) et coll.

Cancer de la plèvre chez les asbestosiques
Jour. Franc. Med. Chir. Thor. 1967, 21, 107-22

- DESSAUVE (J.)

Contribution à l'étude du mésothéliome diffus.
Thèse Paris 1963, 342

- DULLOU (J.M.) et coll.

Mésothéliome et kyste hydatique.
J. Radiol. Electrol. 1963, 44, 5, 282-4

- DYCK (P.)

Métastases dans le mésothéliome pleural.
ZBL, Chir. 1965, 90, 23, 903-6

- DUTREIX (J.)

Mésothéliomes malins
Table ronde Salpétrière
Concours Med. 1969, 16, 3361-80

- EHRENHAFT (J.L.) et coll.

Les mésothéliomes de la plèvre.
J. Thor. Cardio-vascul. Sury. 1960,40,3,393-409

- EISENSTADT (H.B.)

Primary malignant mesothelioma of the pleura.
J. Lancet 1960, 80, 511-4

- EVEN (R.) et SORS (C.)

Les mésothéliomes (classifications)
Presse Médicale 1959, 67, 59, 2058-61

- EVEN (R.) et SORS (C.)

Cancers pleuraux primitifs.
J. Franc. Med. Chir. Thor. 1960, 14,143

- FOSTER (E.A.) et ACKERMAN (L.V.)

Localisated Mesothelioma of the pleura.
Amer. Journ. Chir. Path. 1960, 34, 349-64

- FRANCK (W.) et POUR (P.)

Mesotheliome et asbestose
Arbeitsmed. Sozialmed. Arbeitschyg. 1968, 3, 49-50

- FREOUR (P.) et coll.

Mesotheliomes diffus.
Presse Med. 1963, 71, 5, 253-56

- GALY (P.) et coll.

Ponction biopsie.
Lyon Med. 1967, 98, 757

- GALY (P.) et coll.

Diagnostic des tumeurs pleurales
J. Med. Bordeaux 1961, 138, 10, 1271-5

- GALY (P.) et coll.

Pachypleurite maligne après exérèse d'un mésothéliome.
Lyon med. 1963, 94, 37, 419-22

- GRAY (F.W.) et TOM (B.C.F.)

Mésothéliome pleural diffus.
J. Thor. Cardiovasc.Surg. 1962, 44, 1, 73-72

- HARRINGTON (J.J.) et coll.

Acide hyaluronique et mésothéliome
Brit. J. Exp. Path. 1963, 44, 81-3

- HARRINGTON (J.J.) et coll.

Asbestose carcinogène
S. Afr. Med. J. 1967, 41, 800-4

- HAVEZ (R.) DEGAND (P.) BOERSMA (A.) RICHET (C.)

Caractérisation et dosage de l'acide hyaluronique dans le liquide pleural de mésothéliome.
Chir. Chin. acta 33 (1971), 443-454

- HENDRY (J.)

Mésothéliome diffus.
Dis. of the Chest 1961, 39, 77-81

- HERTZOG (P.) et coll.

Pronostic du traitement chirurgical des tumeurs malignes
Poumon Coeur, 1968, 24, 529-35

- HUDSPETH (A.S.)

Benign localised pleural mesothelioma
Ann. Thor. Surg. 1967, 2, 691-7

- HUGUENIN, DUMITTAN (S.A.)

Mésotheliomes pleuraux
Schweiz. Med. Wschr. 1968, 98, 215-27

- HUGUENIN DUMITTAN (S.A.)

Ponction biopsie
Hebr. Med. Acta 1964, 31, 47,65

- HUMBERT (P.) et coll.

14 tumeurs malignes de la plèvre.
J. Franc. Med. Chir. Thor. 1967, 21,217-23

- HUTCHINSON (W.B.) et FRIEDENBERG (M.J.)

Mesotheliomes intra thoraciques
Radiology 1963, 80,6, 937-45

- JAUDEL (M.) et VALOIS (S.)

Mesotheliome.
J. Radiol. Electrol. 1961, 42, 1-2, 49-51

- KALB (J.C.)

Les tumeurs de la plèvre.
Poumon Coeur, 1962, 37, 200-4

- KALMAUSSON (D.)

Les mésothéliomes de la plèvre.
Cah. Coll. Med. Hop. Paris 1965, 6, 89-95

- KAUFMAN (S.L.) et STOUT (A.P.)

Mésothéliome chez l'enfant.
Cancer 1964, 17, 4, 539-44

- KLEMPMANS (S.)

La cytologie exfoliatrice du mésothéliome pleural diffus.
Cancer 1962, 15, 4, 691-704

- KOURILSKY (P.) et coll.

Les mésothéliomes pleuraux
Coeur et Med. Int. 1966, 5, 1,51-68

- KRAUSE (L.G.) et ROSSE (C.A.)

Mésothéliomes fibreux de la plèvre.
New York state J. Med. 1963, 1,135-9

- KROEKER (E.) et coll.

Tumeurs pleurales primitives (1 cas d'hémangiopéricytome pleural)
Surg. Chir. North Amer. 1961, 41, 3, 719-26

- LAMY (P.) ANTOINE (D.) et coll. PIERSON (B.) et REBEIX

La cytologie pleurale au cours d'affections malignes de la plèvre.
Poumon Coeur, 1966, 22, 1,77

- LAMY (P.), ANTHOINE (D.) et coll.

Difficulté du diagnostic des mésothéliomes pleuraux primitifs malins.
Ann. Med. Nancy, 1965, 4, 238-48

- LEMERCIER (J.P.) et coll.

7 observations de mésothéliomes pleuraux diffus.
J. Franc. Med. Chir. Thor. 1963, 17, 6, 615-23

- LEROUX (B.T.)

Tumeurs pleurales
Thorax 1962, 17, 111

- LONGEFAIT (H.) et coll.

5 cas de tumeurs pleurales diffuses.
J. Franc. Med. Chir. Thor. 1966, 20, 507-34

- LUSE (S.A.) et SPOUT (H.J.)

Etude au microscope électronique d'un mésothéliome pleural solitaire
Cancer 1964, 17,12, 1546-54

- Mc GILLOWAY (F.A.)

Mésothélioma of the pleural with massive pleural effusion.
Nurs. Times 1968, 64, 663-4

- MANFREDI (F.) et coll.

Mesothéliome malin diffus de la plèvre.
Amer. Rev. Resp. Disc. 1965, 93, 2, 269-79

- MANGUIKIAN (B.) et coll.

Mésothélioma of the pleura
Arch. Path. 1963, 75, 336-49

- MARINA (A.)

Circunsvulsed pleural mesotheliomas
Rev. Radiol. 1961, 1,300-18

- MERLIER (M.) LEBRIGAND (H.) et WAPLER (C.)

Chirurgie des tumeurs pleurales primitives.
Poumon Coeur, 1968, 24, 521

- MERLIER (M.) et coll.

45 tumeurs apparemment primitives de la plèvre.
J. Franc. Med. Chir. Thor. 1964, 18, 3,245-65

- MERLIER (M.)

Tumeurs pleurales primitives.
Presse Med. 1969, 77, 43, 1505-6

- MIECH (G.) et coll.

Aspects radiologiques des mésothéliomes primitifs.
J. Radiol. Electrol. 1962, 43, 6-7, 444-6

- MOLINA (J.) et coll.

Tumeurs pleurales primitives.
Poumon Coeur 1968, 24, 487-92

- MOLINA (J.) et coll.

Notre expérience en polychimiothérapie des tumeurs malignes endothoraciques.
Poumon Coeur 1968, 24, 103-9

- MORTIMER (R.H.) et coll.

Asbestos exposure and pleural mesothelioma.
Med. J. Aust. 1968, 2, 720-2

- NAYLOR (B.)

The exfoliative cytology of diffuse malignant mesothelioma
J. Path. Bact. 1963, 86, 293-8

- ONAT (A.)

Localized pleural mesothelioma of epithelial type
Dis. of the Chest 1963, 44, 649-52

- PANCOAST (N.)

Tumeur du s pulmonaire supérieur caractérisé par des douleurs, un syndrome de Claude-Bernard-Horner, une destruction osseuse et une atrophie des muscles de la main.
J. Amer. Med. Ass. 1932, 99, 1391

- PERRIN (M.) et FAYOLLE (J.)

Les tumeurs primitives de la plèvre.
Cah. Med. Lyonnais 1969, T. 45, 11, 1131-45

- PETER (M.)

Pleural mesothelioma
Helv. Chir. Acta 1962, 29, 603-13

- PETITJEAN (R.) et PIERSON (B.)

Mesotheliome pleural malin localisé.
Presse Med. 1963, 71, 39, 1865-66

- PLANTEYDT (H.T.)

Mésotheliomes et corps asbestosiques dans l'expectoration des travailleurs d'un chantier naval.
Poumon Coeur, 1968, 24, 545-8

- PORTER (J.M.) et coll.

Pleural mesothelioma review of tumor histogenesis.

- RASMUSSEN (K.N.) et coll.

Hyaluronic acid in 247 pleural fluids.
Scand. J. Resp. Dis. 1967, 48, 366-71

- RATZER (E.R.) et coll.

Pleural mesothelioma.
Amer. J. Roentgenol. 1967, 99, 863-80

- RAUGEL

Tumeurs primitives de la plèvre.
Cah. Coll. Med. 1963, 4,8,473-7

- RIOU (J.) et GAUTHIER (M.)

Mesotheliome pleural.
Marseille med. 1962, 99, 10,833

- SAEGESSER (F.) et coll.

Les tumeurs primitives de la plèvre.
Poumon Coeur, 1961, 17, 3, 235-45

- SAINT BEAT

Contribution à l'étude du mésothéliome pleural solitaire.
Thèse Toulouse 1966, 88

- SALTZER (G.)

Nouvelles expériences pour le traitement chirurgical du mésotheliome pleural.
Wein. Wschr. 1963, 75, 20,374-5

- SANTY (P.) et coll.

Les tumeurs primitives localisées de la plèvre (7 cas).
Sem. Hop. 1954, 30,1233-53

- SATTLER (A.)

Problème du mésotheliome pleural.
Wein. Klin. Wschr. 1965, 77,38,668-70

- SATTLER (A.)

Biopsie pleurale et diagnostic différentiel.
Beitr. Klin. Tuberk. 1962, 126, 57-64

- SCHERPEREEL (W.)

Mésotheliome pleural diffus : problème diagnostic.
Maroc Med. 1967, 47, 700-7

- SCHLIENGER (M.) ESCHWEGE (F.) BLANCHE (R.), DEPIERRE (R.)

Mésothéliomes pleuraux malins.
Bull. Cancer 1969, 56, 3, 265-308

- SIMONIN (P.) et coll.

2 cas de cancer primitif de la plèvre.
J. Franc. Med. Chir. Thor. 1955, 9, 2,187-95

- SORS (C.)

Tumeurs malignes de la plèvre.
Poumon Coeur 1968, 24, 493-503

- SORS (C.) et coll.

Hypoglycémie et mésothéliomes thoraciques.
Rev. Tuberc. Paris 1962, 26, 1268-84

- SPRY (C.J.) et coll.

Pleural mesothelioma and hypoglycemia
Proc. Roy. Soc. Med. 1968, 61, 1105-7

- STOEBNER (P.) MIECH (G.) SENGEL (A.) et WITZ (J.E.)

Hyperplasie mésothéliale.
Presse Med. 1970, 78, 26, 1179-84

- STRUMPHIUS (J.) et coll.

Asbestos boodies and mesotheliomas.
Ann. Occup. Hyg. 1968;, 11,283-93

- TACQUET (A.) et coll.

Critères biochimiques du diagnostic de mesotheliomes pleuraux.
Lille Med. 1965, 10,46

- TAJOT (J.) et coll.

Mésothéliome pleural et asbestose.
J. Franc. Med. Chir. Thor. 1966, 20,757-73

- THIBAULT (P.)

Les tumeurs primitives de la plèvre.
Presse Med. 1960, 68, 37, 1395-6

- TOBIAS (J.W.)

Tumores primitives de la pleura.
El Aterreo Buenos Aires 1928

- TOBIAS (J.W.)

Syndrome apico costo vertebral douloureux
Thèse Buenos Aires 1931

- TURIAF (J.) et coll.

Asbestose et mesotheliome pleural.
Presse Med. 1965, 73, 2199

- WAGNER (J.C)

Histochemical demonstration of hyaluronic acid in pleural mesothelioma
J. Path. Bact. 1962, 84, 73-8

- WAGNER (J.C.)

Experimental production of mesothelioma by dusts in laboratory animals.
Nature 1962, 136, 180-1

- WITZ (J.P.) et coll.

Tumeurs pleurales primitives.
Ann. Chir. Thor. Cardiov. 1962, 16,23-24

- ZEITLER (E.) et HUTH (J.)

Diagnostic et traitement du mesotheliome pleural.
Fortsch. Geb. Roentgenstr. 1961, 94, 4, 437-49

- - ZITTEL (R.)

Chemical aspects and differential diagnosis of pleural tumors.
Thorac. Chir. 1964, 11, 433-47

oOo